

Информация за финансиран на проект

| |
|--|
| Наименование на конкурса: |
| Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания – 2022 г. |
| Основна научна област: |
| Медицински науки |
| № на договор: |
| КР-06-Н63/1/13.12.2022 |
| Начална дата на проекта и срок на договора: |
| 13.12.2022 |
| Заглавие на проекта: |
| Сравнителен анализ на ефективността на нови антибактериални агенти базирани на различни видове антисенс олигонуклеотиди с използване на различни молекулни механизми на РНК инхибиране |
| Базова организация: |
| Софийски Университет “Св. Климент Охридски” |
| Партньорски организации: |
| Няма |
| Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име): |
| Проф. Роберт Пенчовски |
| Общ размер на договореното финансиране: |
| 200 000 |

Резюме на проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):

Проектът “Сравнителен анализ на ефективността на нови антибактериални агенти базирани на различни видове антисенс олигонуклеотиди с използване на различни молекулни механизми на РНК инхибиране” представлява своеобразно продължение на дългогодишни проучвания в областта на синтетичната биология и разработването на нови антибактериални агенти, които да бъдат тествани и оптимизирани, чрез подходящи модификации или различни молекулни механизми.

Планираните фундаментални експерименти включват прилагането на теоретично възможните методи за оптимизирането на ефективността на антибактериалните агенти, чрез модификации в структурата им и приложението на различни молекулни механизми на РНК инхибиране. Основният фокус на нашия проект са добре познатите за екипа ни антисенс олигонуклеотиди, с които работим активно през последното десетилетие в лабораторията на проф. Пенчовски в Биологически Факултет на Софийски Университет “Св. Климент Охридски” като продължение на неговия опит от работата му с бактериални рибопревключватели в Йейлския университет, САЩ, съвместно с Роналд Брейкър (откривател на рибопревключвателите). Антисенс олигонуклеотидите са агенти, които се свързват специфично с молекулата, към която са насочени. Към настоящия момент съществуват три поколения антисенс олигонуклеотиди, като всяко едно от тях има своите характеристики, плюсове и ограничения. За целите на нашия проект, ще създадем дизайн на различни антисенс олигонуклеотиди, които да бъдат представители на отделни генерации, както и такива, които ще бъдат химерни. Ще ги приложим в бактериални клетки, с цел извършване на генетичен контрол чрез специфичното им свързване с бактериални рибопревключватели. Бактериалните рибопревключвателите са структурни РНК домени, най-често разположени в 5'-нетранслиращия се регион на информационни РНКи, които специфично разпознават и свързват метаболити. Към настоящия момент не са открити данни за наличие на рибопревключватели в човешкия геном, което превръща бактериалните рибопревключватели в потенциални подходящи мишени за разработване на антибактериални средства. Структурата на повечето рибопревключвателите е позната, а в международните биоинформатичните бази данни: GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), Rfam (<https://rfam.xfam.org/>), включително и в създадената от нас база данни RSwitch (<https://penchovsky.atwebpages.com/applications.php?page=58>) са достъпни и последователностите при отделни видове и техни представители. В резултат, от специфичното свързване на антисенс олигонуклеотидите и рибопревключвателите, настъпват конформационни промени, които дават възможност на информационните РНКи да регулират своето изразяване, без необходимостта от регулаторни белтъци. Това води до невъзможността жизненоважни метаболити за бактериите да бъдат синтезирани от клетките и/или транспортирани вътре в нея от външната среда, водещо до бактериостатичен или бактерициден ефект.

Сравнението на отделните варианти антисенс олигонуклеотиди, ще ни позволи да направим анализ помежду им и в резултат да отговорим на редица отворени въпроси за научната общественост по отношение на дизайна на антисенс олигонуклеотидите – основният им нуклеотиден скелет, генерацията, към която спадат и възможните модификации на структурата им.

Като отделна задача в рамките на проекта си поставяме за цел да разширим познанията ни по отношение на видовете клетъчно-проникващи пептиди и тяхното поведение, когато са натоварени с антисенс олигонуклеотиди, като проведем експерименти с избрани антисенс олигонуклеотиди и различни клетъчно-проникващите пептиди. В резултат от експериментите ще наблюдаваме влиянието върху ефективността на отделните комплекси от клетъчно проникващи пептиди и антисенс олигонуклеотиди. Ще съпоставим получените данни и ще дадем заключение за ефективността и приложимостта на всеки един от тях. Тази новополучена информация ще бъде от полза в по-нататъчните проучвания на колеги от цял свят. Чрез тези данни ще успеем да предложим класация за ефективността и от там да намалим неефективните опити за внос на антисенс олигонуклеотид в бактерия, времето за създаване на нови терапевтични агенти и разходите за експерименти и персонал.

След като приключи нашият изключително успешен проект “Дизайн и експериментално валидиране на химерни антисенс олигонуклеотиди като антибактериални агенти”, резултатите от който са публикувани в 20 научни публикации с общ импакт фактор 84 точки (Q1-4 = 254 и 86 цитирания) и създадохме 16 софтуерни продукта, достъпни на официалния сайт на проф. Роберт Пенчовски (<https://penchovsky.atwebpages.com/research.php>), сме уверени, че със създаването на нови антисенс олигонуклеотиди, свързани с различни клетъчно проникващи пептиди, базирайки се на различни молекулни механизми на РНК инхибиране, с цел да сравним ефективността им, ще получим фундаментални данни, чрез които ще дадем нови посоки и ще начертаем нови хоризонти, ускорявайки процеса по създаване на антибактериални агенти срещу сериозни, живото застрашаващи патогенни бактерии.

Членове на научния колектив

| <i>Организации/участници¹</i> | <i>Бележка²</i> |
|---|----------------------------|
| <i>Базова организация:</i> | |
| Софийски Университет "Св. Климент Охридски" | |
| <i>Ръководител на научния колектив</i> | |
| Проф. Роберт Пенчовски | учен |
| <i>Участници:</i> | |
| Николет Илиева Павлова - доктор | Пост-докторант |
| Мартина Трайковска – главен асистент, доктор | Пост-докторант |
| Димитрис Калудас – доктор | Учен |
| Екатерини Николаос Валсаматзи-Панайоту - доктор | Пост-докторант |
| Антония Велчева Георгиева – магистър | Докторант |
| Ваня Николова Дякова – магистър | Докторант |
| <i>Участници:</i> | |
| | |
| <i>Партньорска организация:</i> | |
| | |
| <i>Участници:</i> | |
| | |

¹ Отбележете академичната длъжност, научната степен, име и фамилия на всеки участник като включите и участниците, които са работили по проекта не през целия период за изпълнение на проекта

² Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), или учен от чужбина (УЧ).